I. Einleitung

1.1 Adrenalin

1.1.1 Biologische Grundlagen

Adrenalin zählt zu den körpereigenen Catecholaminen, neben Noradrenalin und Dopamin (Starke und Palm, 1996). Es fungiert im Organismus als Neurotransmitter und als ergotropes Hormon (Dudel, 1995a); deswegen wird auch die Bezeichnung „Neurohormon“ verwendet (Burks, 1994). Als Transmitter kommt es ausschließlich in Nervenzellen des zentralen Nervensystems vor, die größtenteils in der Medulla oblongata liegen. Als Hormon wird es vom Nebennierenmark ausgeschüttet (Starke, 1996a). Synthese, Speicherung und Freisetzung von Adrenalin finden in den zentralen Neuronen oder in den sogenannten chromaffinen Zellen oder Chromaffinozyten des Nebennierenmarks statt. Der Name stammt von der hohen Affinität der zytoplasmatischen Granula dieser Zellen zu Chromsalzen, mit denen sie sich anfärben lassen. Diese von einer einfachen Membran begrenzten Granula sind Träger der Markhormone Adrenalin und Noradrenalin und werden deshalb auch als Catecholamingranula bezeichnet (Döcke und Kemper, 1994). Dabei wird Adrenalin in anderen Zellen synthetisiert als Noradrenalin. Morphologisch betrachtet sind diese Zellen des Nebennierenmarks den postganglionären sympathischen Neuronen homolog (Lefkowitz et al., 1990; Jänig, 1995). Das Nebennierenmark entspricht damit einem modifizierten sympathischen Ganglion, daher das Synonym „Paraganglion suprarenale“ (Döcke und Kemper, 1994).

Es gibt zwei verschiedene Mechanismen der Regulation der Biosynthese von Nebennierenmark-Catecholaminen: Zum einen gibt es eine sympathische Innervation durch präganglionäre, cholinerge Neurone (Lefkowitz et al., 1990). Über deren Stimulierung wird die Aktivität der an der Synthese beteiligten Enzyme gesteigert und die Freisetzung der Hormone induziert. Diese Wirkung wird offenbar über Cotransmitter des Acetylcholins in den präganglionären Nervenendigungen moduliert, v. a. Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP), Substanz P und Enkephaline. Das vermittelnde Signal stellt wahrscheinlich ein Anstieg der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration über Einstrom durch Calcium-Kanäle dar. Daneben üben auch Glucocorticoide und ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) einen steigernden Einfluß auf die Adrenalin-/ Noradrenalin-Synthese im Nebennierenmark aus. Zur kurzfristigen Regulation gibt es einen negativen feed back-Mechanismus durch freie Catecholamine auf die eigene Synthese (Döcke und Kemper, 1994).

Ausgangspunkt des Adrenalin-Zusammenbaus ist die Aminosäure Tyrosin. Sie wird aus dem Extrazellulärraum in die synthetisierenden Nerven- oder Nebennierenmarkzellen aufgenommen. Dort katalysieren verschiedene zytoplasmatische bzw. vesikelständige Enzyme über mehrere Zwischenprodukte die Bildung des sekundären Amins Adrenalin (Abb. I.1.A und I.1.B; Starke, 1996a).

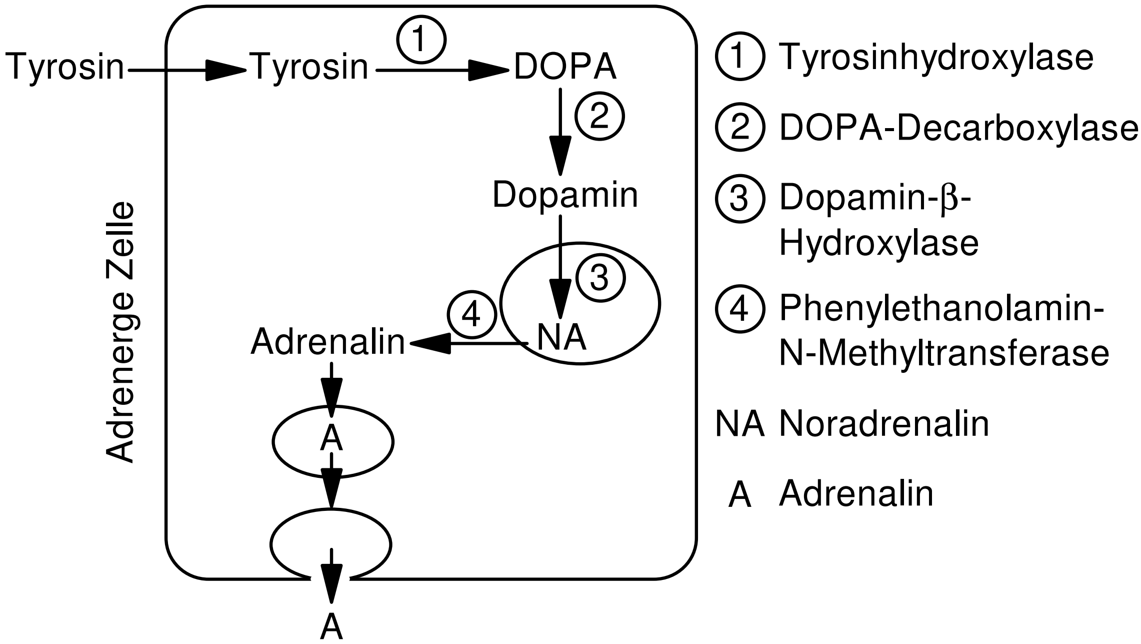

Abb. I.1.A: Schematische Darstellung der Synthese, Speicherung und Freisetzung von Adrenalin (modifiziert nach Burks, 1994).

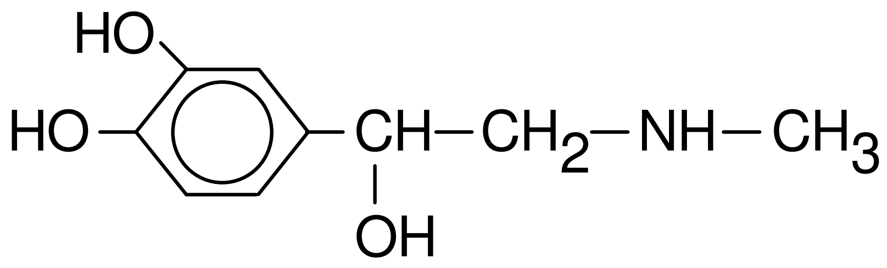

Abb. I.1.B: Strukturformel von Adrenalin.

Die Freisetzung des Adrenalins aus den Chromaffinozyten wird getriggert über cholinerge Synapsen präganglionärer Neurone aus dem Thorakalmark. Die Aktivierung des Nebennierenmarks erfolgt v. a. bei physischem oder psychischem Streß über den Hypothalamus und das limbische System (Jänig, 1995). Ein ankommendes Aktionspotential induziert, genau wie bei den adrenergen Neuronen, einen Ca^{2+}-Einstrom. Die so erhöhte intrazelluläre Calcium-Konzentration setzt die Fusion der Vesikelmembran mit der neuronalen bzw. der Zellmembran über sog. „docking proteins“ in Gang. Diesem Schritt folgt die Exozytose der Speichersubstanz in den synaptischen Spalt bzw. den Extrazellulärraum um die Chromaffinozyten.

Dabei bestehen die aus dem Nebennierenmark ausgeschütteten Catecholamine zu ca. 80% aus Adrenalin und zu ca. 20% aus Noradrenalin (Lefkowitz et al., 1990).

1.1.2 Adrenerge Rezeptoren

Die Wirkung von Adrenalin wird über adrenerge Rezeptoren auf den Zielzellen vermittelt. Nach der Freisetzung diffundiert Adrenalin zu den Rezeptoren, stimuliert diese während der reversiblen Agonist-Rezeptor-Bindung und löst nach Aktivierung intrazellulärer Vermittlungssysteme, zu denen z. B. die Adenylatcyclase, Phophoinositolbisphosphat und Ionenkanäle zählen, schließlich seine biologische Antwort aus (Burks, 1994).

Bei den Adrenozeptoren handelt es sich um mehrfach membrangängige Peptidketten, die an der Innenseite der Cytoplasmamembran an ein G-Protein (= Guaninnucleotid-bindendes Protein) gekoppelt sind (Meyer, 1994). Die Bindung des Agonisten an den extrazellulären Rezeptor-Bereich führt eine Konformationsänderung im Rezeptormolekül herbei (Burks, 1994). Das Signal wird von dem G-Protein aufgenommen und über die second messenger-Systeme an die Effektoren weitergeleitet (Fichtl et al., 1996). Diese Zielproteine - Enzyme oder Ionenkanäle der Zielzelle - sind schließlich die Träger der biologischen Wirkung des Agonisten am Rezeptor, und ihre Aktivität wird über die G-Proteine reguliert (Burks, 1994). Da jedes aktivierte G-Protein mehrere Zielproteine beeinflussen kann, stellt dieser Transduktionsmechanismuns eine chemische Multiplikation jedes Signals dar, das vom Rezeptor ausgeht (Fichtl et al., 1996).

Die klassische Einteilung der Adrenozeptoren unterscheidet, nach ihrer pharmakologischen Empfindlichkeit, einen α- und einen β-Rezeptortyp und ihre jeweiligen Subtypen α_1, α_2, β_1, β_2 und β_3 (Lefkowitz et al., 1990). Eine modernere Einteilung klassifiziert 3 Haupttypen: α_1, α_2 und β. Grundlage dieser neueren Unterteilung sind zum einen die 3 verschiedenen second messenger-Systeme, die diesen Rezeptortypen jeweils nachgeschaltet sind. Zum anderen sprechen neuere Erkenntnisse über die Aminosäure-Sequenzen der Rezeptormolküle für diese Dreiteilung (Bylund et al., 1994). Jede dieser 3 Hauptgruppen läßt sich weiter in pharmakologisch bzw. molekularbiologisch definierte Subtypen differenzieren.

β-Rezeptoren aktivieren über ein stimulatorisches G- (= G_S-) Protein die Adenylatcyclase. Über cAMP und Proteinkinase A werden schließlich Zielproteine phosphoryliert, d. h. ihrerseits aktiviert. Dies kann u. a. zu einer Öffnung von Ca^{2+}-Kanälen führen. Daneben kann durch gesteigerte intrazelluläre Rückspeicherung die Calcium-Konzentration sinken, was z. B. ein Erschlaffen glatter Muskulatur auslöst (Lefkowitz et al., 1994).

β_1-Rezeptoren sprechen auf Adrenalin und Noradrenalin gleichermaßen an. β_2-Rezeptoren hingegen sind für Adrenalin 100fach empfindlicher als für Noradrenalin. Präsynaptisch stellen sie einen positiven feed back-Mechanismus dar, über den die Catecholamin-Ausschüttung gesteigert wird (Lefkowitz et al., 1990). Seit kürzerer Zeit ist die Existenz eines dritten β-Rezeptor-Subtyps bekannt. Da er auf die verfügbaren Betablocker nicht anspricht, wurde er auch als „atypischer" β-Rezeptor bezeichnet (Burks, 1994). An diesem β_3-Rezeptor ist Noradrenalin etwa 10mal wirksamer als Adrenalin (Lefkowitz et al., 1990).

α_1-Rezeptoren sind an ein bislang nicht näher definiertes G-Protein gekoppelt. Über Aktivierung der Phospholipase C wird Phosphatidylinositol-bisphosphat in Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerol gespalten. IP_3 mobilisiert Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern. In vielen Geweben kommt noch ein Einstom von extrazellulärem Calcium hinzu; ein Resultat ist u. a. die Kontraktion glatter Muskulatur. Diacylglycerol und Calciumionen aktivieren Proteinkinasen, die wiederum Zielproteine phosphorylieren (Lefkowitz et al., 1990). Enterale Neurone können über α_1-Rezeptoren gehemmt werden, indem das freigesetzte Ca^{2+} Kalium-Kanäle öffnet und so die neuronale Membran hyperpolarisiert wird (Burks, 1994).

Über das inhibitorische G- (= G_i-) Protein des α_2-Rezeptors wird die Adenylatcyclase deaktiviert; der intrazelluläre cAMP-Spiegel und damit die Aktivität der Proteinkinase A sinken. Ist der Rezeptor präsynaptisch lokalisiert, werden membranständige Ca^{2+}-Kanäle gehemmt und die K^+-Leitfähigkeit erhöht. Daraus resultiert eine Membranhyperpolarisation. Auf diesem Weg kann der Transmitter als negativer feed back-Mechanismus seine eigene Ausschüttung mindern oder auch die Acetylcholin-Freisetzung aus cholinergen Nervenendigungen reduzieren (Lefkowitz et al., 1990). Neben diesen präsynaptischen Auto- bzw. Heterorezeptoren gibt es α_2-Rezeptoren auch in postsynaptishen Membranen. Hierüber werden mittels eines nicht genau geklärten Mechanismus membranäre Ca^{2+}-Kanäle geöffnet und, ähnlich den

α_1-Rezeptoren, die intrazelluläre Calcium-Konzentration gesteigert (Bylund et al., 1994). Solche postsynaptischen α_2-Rezeptoren sind u. a. auf enteralen Epithelzellen nachgewiesen worden (Burks, 1994).

Diese second messenger-Systeme sind die am besten untersuchten, aber nicht die einzigen Mechanismen der Signaltransduktion nach Adrenozeptor-Aktivierung. Abhängig vom jeweiligen Gewebetyp kommt z. B. auch die direkte oder indirekte Beeinflussung von Ionenkanälen oder -austauschern oder von verschiedenen Phospholipasen in Frage (Bylund et al., 1994).

Die Beendigung der Wirkung wird eingeleitet durch den Abtransport des Adrenalins aus dem synaptischen Spalt bzw. aus der Umgebung des Rezeptors (Dudel, 1995b). Die Substanz wird entweder über einen aktiven, Cocain-sensitiven Mechanismus in die freisetzende Zelle wiederaufgenommen oder diffundiert in die Effektorzelle (Burks, 1994). Sie unterliegt dort der Metabolisierung durch die Enzyme Catechol-O-Methyltransferase und Monoaminoxidase oder wird über einen hochspezifischen Carrier in die Catecholamingranula rückgespeichert (Döcke und Kemper, 1994). Letzterer Mechanismus überwiegt im Magen-Darm-Trakt (Burks, 1994).

1.1.3 Wirkungen des Adrenalins

Adrenalin übt im Gesamtorganismus die allgemein bekannten Wirkungen u. a. auf das Herz, auf die glatte Muskulatur in Atemwegen, Gefäßsystem, Magen-Darm-Trakt, Genitaltrakt und auf den Stoffwechsel aus.

Am Darm, dem hier untersuchten Organsystem, beeinflußt Adrenalin neben der glatten Muskulatur auch die Ionentransportverhältnisse der Mucosa. Frühe Untersuchungen ließen auf proresorptive Effekte der Substanz schließen: Am Ileum des Kaninchens wurden in vitro die Na^+- und Cl^--Resorption stimuliert und daneben die basale wie auch cAMP-stimulierte HCO_3^--Sekretion gehemmt (Field und McColl, 1973). Weiterführende Versuche wiesen auf eine Wirkungsvermittlung über α_2-Rezeptoren direkt auf den Enterozyten hin

(Chang et al., 1982). Am Dünndarm des Meerschweinchens schien der resorptionsfördende Effekt indirekt, über eine Hemmung spontan aktiver sekretomotorischer Neurone des Plexus submucosus durch Adrenalin, induziert zu werden (Keast et al., 1986). Diese Einstufung des Adrenalins als proresorptives Agens wurde durch Versuche am Colon der Ratte anscheinend bestätigt. Racusen und Binder fanden 1979 eine Steigerung der Na^+- und Cl^--Resorption.

Später zeigte sich jedoch die ausgeprägte Spezies- und Segmentspezifität der Adrenalin-Antwort. Am Dickdarm des Kaninchens wurde ein Anstieg der K^+-Sekretion ohne Änderung der Na^+- und Cl^--Nettoflüsse gefunden (Halm, 1984). Hier waren β_2-adrenerge Rezeptoren, lokalisiert auf den Enterozyten, involviert (Smith und McCabe, 1986). Ähnliche Befunde wurden am distalen Colon des Meerschweinchens erhoben (Rechkemmer et al., 1996).

Interessanterweise beschränkt sich der sekretionsfördernde Einfluß von Adrenalin und auch Noradrenalin offenbar auf Kaliumionen, im Gegensatz zu verschiedenen bekannten Sekretagoga, die zugleich K^+- und Cl^--Sekretion steigern, wie z. B. Prostaglandin E_2, Forskolin oder Cholera-Toxin (Rechkemmer et al., 1996; Field et al., 1975).

1.2 Das Colon der Ratte

1.2.1 Anatomie und Histologie

Das Colon der Ratte, an dem die vorliegenden Versuche durchgeführt wurden, läßt sich makroskopisch in 3 Abschnitte gliedern. Das proximale Colon ist durch eine charakteristische, schräge Schleimhautfältelung gekennzeichnet, die eine palmblätterartige Musterung ergibt. Es geht in die große Colonflexur über, die cranial an Leber und Magen stößt. Die große Flexur und das sich anschließende distale Colon besitzen eine längs gefältelte Mucosa. Den colorectalen Übergang markiert ein großer Lymphknoten in der Darmwand 3 -

3,5 cm vor dem Anus. Lymphoide Plaques liegen gleichmäßig im Colon verteilt (nach Olds und Olds, 1984; Lindström et al., 1979).

Die Darmwand ist aus mehreren konzentrischen Schichten aufgebaut. Außen wird das Colon von der Tunica serosa umschlossen. Die äußerste Begrenzung aus Peritonealzellen deckt die Tela subserosa aus Binde- und Fettgewebe ab. Nach innen schließt sich die Tunica muscularis mit einer externen, longitudinalen und einer internen, circulären Lage glatter Muskulatur an. Zwischen diesen beiden Schichten liegen die Ganglionzellen des Plexus myentericus (Auerbach-Plexus). Darauf folgt die Tela submucosa. In ihrem lockeren Bindegewebe sind Blut- und Lymphgefäße, lymphatisches Gewebe und neuronale Strukturen, der Plexus submucosus (Meissner-Plexus), eingebettet. Die äußere Begrenzung der Tunica mucosa, der eigentlichen Darmschleimhaut, wird von der Lamina muscularis mucosae gebildet. Subepithelial schließt sich die Lamina propria an, die hauptsächlich aus Bindegewebszellen besteht, in die Blutgefäße, Lymphfollikel (Folliculi lymphatici solitarii) und zahlreiche Immunzellen eingelagert sind. Die Oberflächenschicht der Mucosa, Lamina epithelialis, ist zusammengesetzt aus Becherzellen zur Schleimproduktion und aus hochprismatischen Zylinderepithelzellen, den Enterozyten (Abb. I.2). Die Mucosa des Colons ist zottenlos und bildet dicht nebeneinanderstehende Krypten (Glandulae intestinales). Morphologische Besonderheiten des proximalen Segments sind die noch schmaleren, höheren Epithelzellen, die ungewöhnlich großen Becherzellen mit negativer PAS-Reaktion (Perjodsäure-Schiff-Reaktion zum Nachweis von (Muco-)Polysacchariden, Muco- und Glycoproteiden durch Rotfärbung) sowie die kurzen, an der Basis leicht verästelten Krypten (nach Leonhardt, 1985; Lindström et al., 1979).

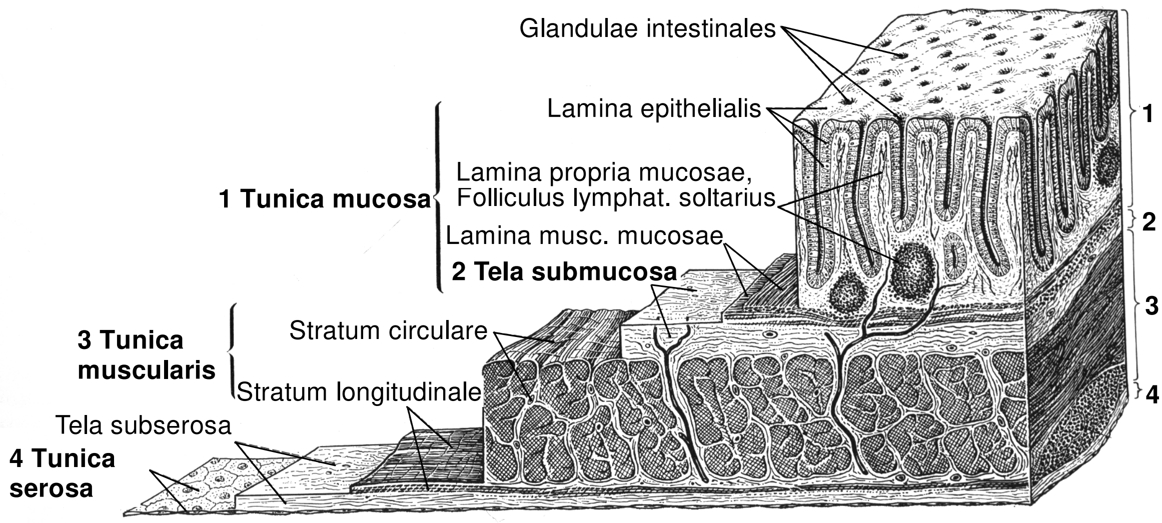

Abb. I.2: Schematische Darstellung der Colon-Wand, Lupenvergrößerung (nach Sobotta und Becher, 1972).

Die Epithelzellen besitzen eine polare Struktur. Die der Blutseite zugewandte Plasmamembran wird als basolaterale Membran bezeichnet. Die seitlichen Bereiche der basolateralen Membranen, die lateralen Zellmembranen, begrenzen die Interzellulärspalten. Die funktionelle Außenseite des Epithels wird von der apicalen Membran abgeschlossen, die am Colon mit Microvilli zur Oberflächenvergrößerung ausgestattet ist, also eine Bürstensaummembran bildet (Fromm und Hierholzer, 1995).

Eine wichtige Aufgabe des Epithels, neben der Tranportfunktion, ist die Bildung einer Barriere zwischen Außenwelt und Körperinnerem. Zu diesem Zweck sind die einzelnen Enterozyten eng miteinander verbunden (Alberts et al., 1995). Im Epithel kommen drei Arten von Zell-Zell-Verbindungen vor: Die Konnexone oder gap junctions ermöglichen die Passage elektrischer oder chemischer Signale von Zelle zu Zelle. Die Desmosomen oder intermediate junctions (= Zonulae adhaerentes) stellen den mechanischen Zusammenhalt im epithelialen Zellverband her. Die Schlußleisten oder tight junctions (= Zonulae occludentes) dienen zum einen der Abdichtung der Intermediärspalten. Sie verhindern unkontrollierte Diffusionsvorgänge zwischen Körperinnerem und

Darminhalt, wie die Rückdiffusion resorbierter Moleküle in das Darmlumen. Zum anderen halten sie die Transportproteine der apicalen und der basolateralen Zellmembranen voneinander getrennt, was erst einen gerichteten Stofftransport durch das Epithel ermöglicht (Alberts et al., 1995; Fromm und Hierholzer, 1995).

1.2.2 Ionentransport im proximalen und distalen Rattencolon

Wesentliche Funktionen des Darms bestehen in der Aufnahme von Nährstoffen und Wasser, in der Abgabe von Ausscheidungsprodukten und in der Beteiligung an der Regulation des Elektrolythaushalts im Körper. Dem Ionenaustausch durch das Epithel hindurch stehen die apicale und die basolaterale Zellmembran entgegen, die aufgrund ihres lipophilen Charakters undurchlässig für geladene und damit hydrophile Teilchen sind. Einerseits ermöglicht dies den Aufbau und die Aufrechterhaltung von Konzentrationsgradienten gelöster Teilchen zwischen Zellinnerem und Extrazellulärraum. So kann Energie in Form von elektrochemischen Gradienten in der Zelle gespeichert werden, die als treibende Kraft für weitere Austausch- und Transportprozesse dient. Andererseits entsteht dadurch die Notwendigkeit von Transportmechanismen für bestimmte hydrophile Partikel durch die Membranen hindurch.

Zu diesem Zweck sind in die Membranen Transport- und Kanalproteine integriert. Transporter besitzen spezifische Bindungsstellen für ihr Substrat und verschieben dieses über eine Reihe von Konformationsänderungen von einer Membranseite auf die andere. Kanäle ermöglichen durch Öffnen und Schließen einen kontrollierten, passiven Durchtritt von Ionen durch die Membran (Alberts et al., 1995). Dabei wird ein Transport aus dem Darmlumen zur Blutseite, also von mucosal (apical) nach serosal (basolateral), als Resorption, in umgekehrter Richtung als Sekretion bezeichnet. Der transepitheliale Transport setzt sich aus transzellulären und parazellulären Stoffbewegungen zusammen (Fromm und Hierholzer, 1995).

Eine zentrale Rolle im Ionenaustausch der Zelle nimmt die Na^+-K^+-ATPase in der basolateralen Zellmembran ein. Diese Pumpe bringt unter ATP-Verbrauch 2 Kalium-Ionen in die Zelle hinein, während sie gleichzeitig 3 Natrium-Ionen aus der Zelle entfernt (Abb. I.3; Alberts et al., 1995). Beide Aktionen laufen entgegen den herrschenden Konzentrationsgradienten durch den hohen K^+- und geringen Na^+-Gehalt im Zellinneren ab (Kashgarian, 1980). Außerdem ist das innen negative Membranpotential dem Na^+-Auswärtstransport entgegengerichtet. Die Pumpe arbeitet selbst elektrogen und trägt so einen Teil zum Ruhe-Membranpotential bei. Der von der Na^+-K^+-Pumpe erzeugte elektrochemische Gradient zwischen Intra- und Extrazellulärraum dient als treibende Kraft für eine Reihe weiterer Ionenbewegungen (Alberts et al., 1995). Daran sind die H^+-K^+-ATPase, der Na^+-H^+- und der Cl^--$HCO3^-$-Austauscher, der basolaterale Na^+-K^+-2 Cl^--Cotransporter sowie Cl^-- und K^+-Kanäle beteiligt (Alberts et al., 1995; Fromm und Hierholzer, 1995).

Im Colon finden sowohl eine aktive K^+-Resorption als auch eine aktive K^+-Sekretion statt. Der unidirektionale Mucosa-nach-Serosa-Transport kommt durch Kalium-Aufnahme via H^+-K^+-ATPase in der apicalen Membran und Kalium-Austritt durch basolaterale K^+-Kanäle zustande (Diener et al., 1996; Schultheiß und Diener, 1997). Das proximale Segment weist nur ca. 20% der H^+-K^+-ATPase-Aktivität der distalen Colonmucosa auf (Del Castillo et al., 1991). Doch sowohl die H^+-K^+-ATPase-mRNA als auch das -Protein sind auch in der apicalen Membran des proximalen Rattencolons nachgewiesen (Sangan et al., 1997). Der sekretorische Fluß setzt sich aus basolateraler K^+-Aufnahme mittels der elektrogenen Na^+-K^+-Pumpe und dem elektroneutralen Na^+-K^+-2 Cl^--Cotransporter und einem Austritt durch apicale K^+-Kanäle zusammen (Diener et al., 1996). Daneben erfolgt ein K^+-„Recycling“, indem aktiv aufgenommenes Kalium die Zelle passiv über benachbarte K^+-Kanäle derselben

Membran wieder verläßt (Binder und Sandle, 1994; Schultheiß und Diener, 1997).

Na^+ und Cl^- werden über einen elektroneutralen Prozeß resorbiert (Binder und Sandle, 1994). Im distalen Segment werden in der apicalen Membran parallel Natrium gegen Protonen und Chlorid gegen Bicarbonat ausgetauscht (Nobles et al., 1991). H^+ und HCO_3^- stammen zum großen Teil aus dem zelleigenen CO_2-Stoffwechsel ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$; Frizzell et al., 1976). Basolateral verlassen Chlorionen die Zelle durch Cl^--Kanäle (Diener et al., 1992); Natrium wird von der Na^+-K^+-ATPase aus der Zelle gebracht. Proximal ist in der apicalen Membran lediglich der Na^+-H^+-Austauscher nachgewiesen. Der Resorptionsweg des Cl^- in diesem Segment ist unklar. Möglicherweise folgt der Hauptanteil der Chlorionen dem aktiv resorbierten Natrium parazellulär (Sandle und McGlone, 1987).

Für die auch unter physiologischen Bedingungen wichtige Cl^--Sekretion wird Chlorid über den elektroneutralen Na^+-K^+-2 Cl^--Cotransporter von basolateral in die Zelle aufgenommen. Die primär treibende Kraft für diesen Vorgang liefert die Na^+-K^+-Pumpe, die die intrazelluläre Natriumkonzentration niedrig hält. Diesem Gradienten folgt das extrazelluläre Na^+ und bringt die Chlor- (und Kalium-)Ionen mit in die Zelle hinein. Vervollständigt wird die Sekretion über apicalen Austritt durch Cl^--Kanäle (Binder und Sandle, 1994).

Der apicale Cl^--HCO_3^--Austauscher betreibt distal neben der Chlorid-Resorption die aktive Bicarbonat-Sekretion. Das sezernierte HCO_3^- liefert zum großen Teil der innerzellulären Stoffwechsel (s.o.; Frizzell et al., 1976). Daneben verläßt Bicarbonat die Zelle distal und proximal auch über apicale HCO_3^--Kanäle (Schultheiß et al., 1998). Einen weiteren Beitrag zur Entfernung von Bicarbonat aus der Zelle dürfte der für die basolaterale Membran postulierte Cl^--HCO_3^--Austauscher leisten (Binder und Sandle, 1994; Schultheiß et al., 1998; Abb. I.3).

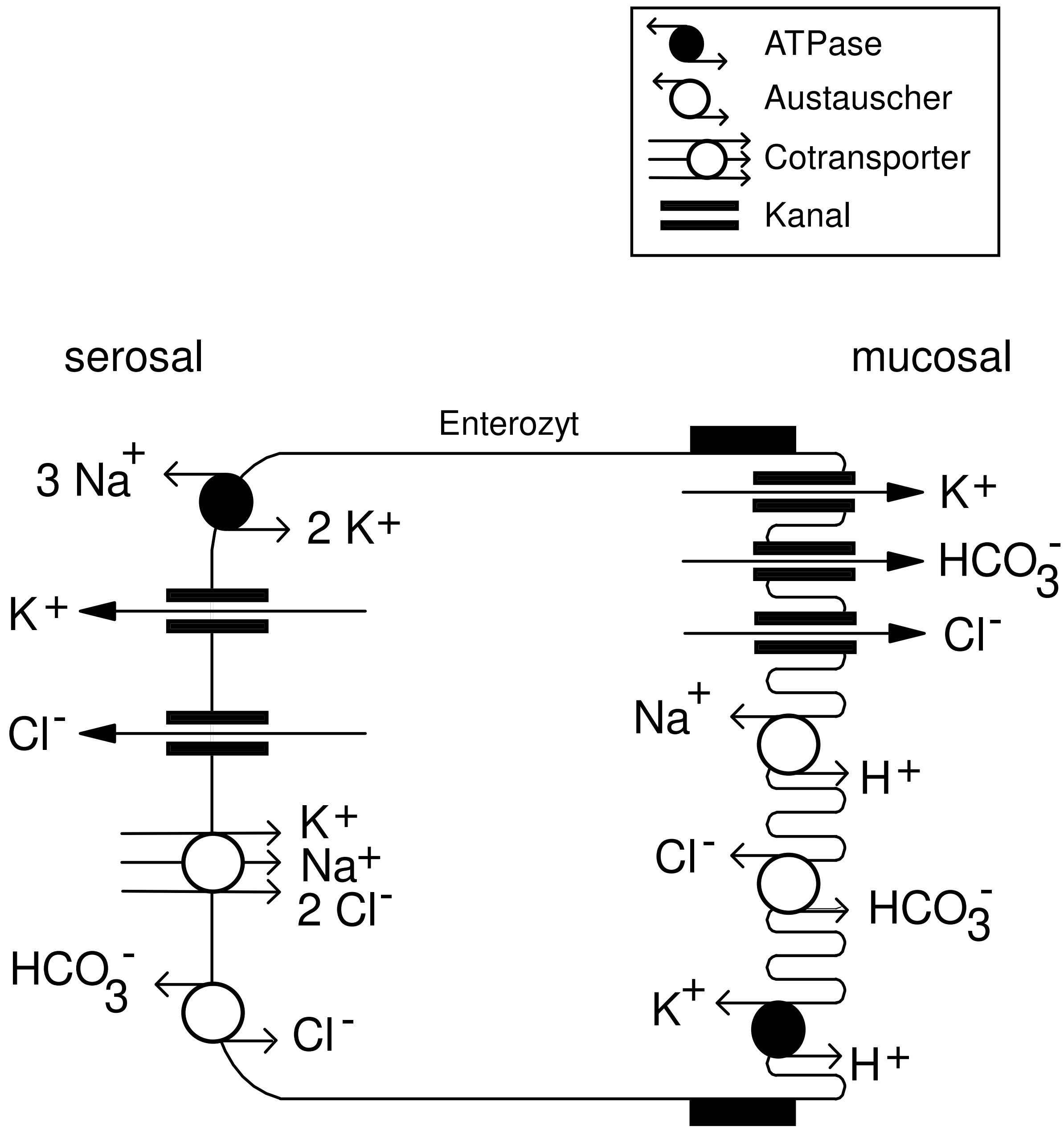

Abb. I.3: Modell zum Ionentransport am Colon der Ratte. Der apicale Cl^--HCO_3^--Austauscher existiert nur distal. Die H^+-K^+-ATPase weist proximal nur ca. 20% der Aktivität im distalen Segment auf (s. Text).

1.2.3 Steuerung des Ionentransports

Wie die Motilität (Peristaltik und Sphinkterfunktion) und die Durchblutung des Magen-Darm-Trakts wird auch der Elektrolyttransport in der Mucosa sowohl nerval als auch humoral gesteuert (Wood, 1994).

Die nervale Regulation wird duch das enterale Nervensystem geleistet, das autonom arbeitet (Vaupel und Ewe, 1995). Der Informationsübermittlung zwischen enteralem Nervensystem und Epithel dient eine Vielzahl von Transmittern; dazu zählen Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin, VIP, Substanz P, Neuropeptid Y, Somatostatin u. a. (Bridges et al., 1986; Binder und Sandle, 1994). Das zentrale und das vegetative Nervensystem dienen lediglich der Modulation der Aktivitäten des enteralen Nervensystems.

Das enterale Nervensystem stellt ein neuronales Netzwerk im Magen-Darm-Trakt dar, das aus mehreren, mikroskopisch voneinander abgrenzbaren Elementen zusammengesetzt ist (Vaupel und Ewe, 1995). Der Plexus myentericus zwischen longitudinaler und circulärer Schicht der Tunica muscularis kontrolliert schwerpunktmäßig die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Traktes, also den Tonus und die Kontraktionsrhythmik, die für die Peristaltik sorgt.

Der Plexus submucosus, der im lockeren Bindegewebe der Tela submucosa eingebettet ist, steht in enger Verbindung zu den Epithelzellen und beeinflußt deren resorptive und sekretorische Funktionen (Vaupel und Ewe, 1995). Spontan aktive, inhibitorische Neurone des Plexus submucosus senken den auf maximale Resorption eingestellten Set-point der Mucosa ab (Andres et al., 1985). Daneben steuert er die Schleimhaut-Durchblutung über eine vasodilatatorische Innervation der Submucosa-Gefäße (Surprenant, 1992).

Das dritte Element des enteralen Nervensystems ist der schon vor 140 Jahren erstmals beschriebene Plexus mucosus (Billroth, 1858), der von Bridges et al. 1986 näher untersucht wurde. Feine Nervenfasern umgeben jede einzelne Schleimhaut-Krypte und stehen mit einem Netz stärkerer Fasern in Verbindung, die unmittelbar über der Lamina muscularis mucosae liegen. Nachgewiesen ist sein Einfluß auf den Elektrolyttransport in den Enterozyten (Bridges et al., 1986). Zusammenhänge mit der Regulation der Motilität und der Durchblutung der Mucosa sind noch Spekulation.

Wichtige Faktoren der humoralen Steuerung des epithelialen Elektrolyttransports sind Hormone des Verdauungstrakts, z. B. Sekretin, Gastrin und Cholezystokinin, und Entzündungsmediatoren, wie Prostaglandine, Leukotriene, Zytokine oder Histamin (Vaupel und Ewe, 1995).

Prostaglandine arbeiten bei der Modulation des Ionentransports in enger Verbindung mit dem darmeigenen Nervensystem. Sie stiumulieren über Neurone des Plexus submucosus die Chlorid-Sekretion der Mucosa. Daneben können Prostaglandine die sekretorische Funktion auch durch eine direkte Aktivierung der Enterozyten steigern (Diener et al., 1988). Zugleich wird der Mucosa-nach-Serosa-Transport von Cl^- und Na^+ gehemmt (Binder und Sandle, 1994; Beubler und Juan, 1978). Neben der Transportfunktion beeinflussen Prostaglandine auch die Durchblutung der Schleimhaut, indem sie eine Dilatation von Arteriolen induzieren (Surprenant, 1992).

Der Hauptanteil der mucosal wirksamen Prostaglandine wird von subepithelialen Zellen gebildet (Craven und DeRubertis, 1984), insbesondere von den in die Lamina propria eingelagerten Mastzellen und Phagozyten (Binder und Sandle, 1994). Als auslösender Reiz für die Prostaglandin-Ausschüttung wirkt z. B. die mechanische Stimulation des Gewebes (Beubler und Juan, 1978); unter experimentellen Bedingungen ist das die Manipulation des Darms bei der Präparation für den Versuch.

1.3 Fragestellung

Allgemein findet im Dickdarm unter physiologischen Verhältnissen eine Wasser- und NaCl-Resorption statt. Viele Durchfallerkrankungen gehen mit einer Umkehr resorptiver bzw. Steigerung sekretorischer Ionentransportprozesse einher. Die Sekretion der Elektrolyte wird von einem H_2O-Verlust begleitet, da das Wasser passiv den Ionen, z. B. vermehrt sezerniertem K^+ oder Cl^-, folgt (Foster et al., 1983; Fromm und Hierholzer, 1995). Um diese sekretorischen Diarrhoen causal behandeln zu können, ist die genaue Kenntnis der Regulation der verschiedenen Ionentransportsyteme Voraussetzung.

In diesen Zusammenhang fällt auch die Frage, ob bzw. inwieweit der Anstieg des Adrenalin-Blutspiegels am Zustandekommen der Streß-induzierten Diarrhoe beteiligt ist.

Das Catecholamin Noradrenalin ist als Transmitter des enteralen Nervensystems direkt an der Steuerung des Elektrolyttransports beteiligt. Da Adrenalin und Noradrenalin sehr ähnliche Wirkungen im Organismus haben, Noradrenalin aber eine geringe Affinität zu β_2-Rezeptoren besitzt, während Adrenalin eine gleichmäßige, unspezifische α- und β-adrenerge Aktivierung herbeiführt, fiel die Wahl auf Adrenalin als Versuchssubstanz, um auch eventuelle β_2-Effekte an der Darmschleimhaut erfassen zu können.

Deswegen wurde jetzt der Einfluß von Adrenalin auf den Transport von K^+, Na^+, Cl^- und Bicarbonat im Colon der Ratte genauer untersucht. Konkret sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Induziert Adrenalin eine K^+-Sekretion am Colon der Ratte ?
- Gibt es Segmentunterschiede in der Wirkung ?
- Wie wird der Effekt vermittelt ?
- Welche Rezeptoren werden dabei stimuliert ?